

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶: A61K 39/395	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/20978 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. August 1995 (10.08.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/00291 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. Januar 1995 (27.01.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 03 669.8 7. Februar 1994 (07.02.94) DE P 44 09 513.9 19. März 1994 (19.03.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Knollstrasse, D-67061 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STENZEL, Roswitha [DE/DE]; Kranichweg 27, D-68623 Lampertheim (DE). KAUL, Martin [DE/DE]; Otto-Dill-Strasse 13, D-67433 Neustadt (DE). DAUM, Lothar [DE/DE]; Reiherstrasse 25, D-67166 Otterstadt (DE). KEMPENI, Joachim [DE/DE]; Gimmeldinger Strasse 75, D-67433 Neustadt (DE). RAAB, Christa [DE/DE]; Im Brühl 44, D-67125 Dannstadt-Schauernheim (DE). SCHAEFER, Sibylle [DE/DE]; Seegarten 20, D-69190 Walldorf (DE). (74) Anwalt: KARAU, Wolfgang; BASF Aktiengesellschaft, D-67056 Ludwigshafen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, MX, NO, NZ, PL, RU, SI, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: USE OF ANTI-TNF ANTIBODIES AS DRUGS IN TREATING DISEASES INVOLVING ELEVATED INTERLEUKIN-6 SERUM LEVELS (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ANTI-TNF-ANTIKÖPERN ALS ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN MIT EINEM ERHÖHTEN INTERLEUKIN-6 SERUMSPIEGEL (57) Abstract <p>The invention pertains to the use of TNF antagonists in producing drugs to treat diseases that are characterized by elevated interleukin-6 serum levels.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft die Verwendung von TNF-Antagonisten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die durch erhöhte Interleukin-6 Serumspiegel gekennzeichnet sind.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Verwendung von anti-TNF-Antikörpern als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen mit einem erhöhten Interleukin-6 Serumspiegel

5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von anti-TNF-Antikörpern bei der Behandlung von Erkrankungen mit einem erhöhten Interleukin-6 Serumspiegel.

10

Es ist bekannt, daß der Begriff Tumor Nekrose Faktor (TNF) zwei zytotoxische Faktoren (TNF- α und TNF- β) umfaßt, die größtenteils von aktivierten Lymphozyten und Monozyten gebildet werden.

15

In der EP 260 610 werden beispielsweise anti-TNF-Antikörper beschrieben, die bei Krankheiten, die mit einer Erhöhung von TNF im Blut verbunden sind, wie septischer Schock, Transplantatabstoßung, Allergien, Autoimmunkrankheiten, Schocklunge, Blutgerinnungsstörungen oder entzündlichen Knochenerkrankungen zur Inaktivierung von TNF einsetzbar sein sollen.

20

Erkrankungen, die durch erhöhte Interleukin-6 Serumspiegel bei Patienten gekennzeichnet sind, sind beispielsweise Folgeerscheinungen nach Transplantationen, Autoimmunerkrankungen und insbesondere bestimmte Formen der Sepsis.

25

In medizinischen Lehrbüchern wird Sepsis als ein klinischer Sammelbegriff für Zustände definiert, bei denen - ausgehend von einem Herd - bakterielle Erreger in die Blutbahn gelangen, wodurch ein großes Spektrum subjektiver und objektiver Krankheitserscheinungen ausgelöst wird. Weiterhin wird festgestellt, daß in Abhängigkeit vom Erregertyp, der Reaktionslage des Organismus, dem Primärherd und den wechselnden Organbeteiligungen das Krankheitsbild sehr variieren kann (Sturm et al. "Grundbegriffe der Inneren Medizin", 13. Auflage, Seite 570, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1984).

30

35

Für den komplexen pathophysiologischen Ablauf einer Sepsis wird die Beteiligung einer Reihe von Cytokinen diskutiert. Besonders TNF wird eine wichtige Rolle beim septischen Schock aufgrund tierexperimenteller Daten zugeschrieben (Beutler et al., Science 229, 869-871, 1985).

40

45

2

Dies hat letztlich dazu geführt, daß klinische Studien zur Behandlung von Sepsispatienten mit anti-TNF-Antikörpern durchgeführt wurden.

- 5 In einer vor kurzem veröffentlichten Mehrzentren-Phase II- Studie zur Behandlung von schwerer Sepsis mit einem murinen monoklonalen anti-TNF-Antikörper wurde allerdings gefunden, daß das Gesamtkollektiv (80 Patienten) hinsichtlich Überlebensrate nicht von der Behandlung mit dem Antikörper profitierte. Lediglich die Patienten mit erhöhten zirkulierenden TNF-Konzentrationen schienen von hochdosierter anti-TNF-Antikörper-Gabe hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit zu profitieren (C.J.Fisher et al., Critical Care Medicine, Vol. 21, No.3, Seite 318-327). Weiterhin wird in dieser Studie auf eine Korrelation der Plasmawerte von
- 10
- 15 TNF und Il-6 hingewiesen.

- Die Rolle, die das Cytokin Interleukin-6 (Il-6) bei der Sepsis spielt, ist unklar und widersprüchlich. Bei einigen Sepsispatienten wurden erhöhte Serumspiegel an Il-6 gefunden (Hack et al.,
- 20 Blood 74, Nr.5, 1704-1710, 1989).

- Waage beschreibt, daß die Konzentrationen der Cytokine Il-6 und Il-8 mit der Schwere des Schocks korrelieren; daß sie aber nicht, weder allein noch in Kombination mit TNF, die Entwicklung eines
- 25 Schocksyndroms hinsichtlich Lethalität beeinflussen (Waage in "Tumor Necrosis Factors", ed. B.Beutler, Raven Press, New York, 1992, Seite 275-283).

- Von einigen Wissenschaftlern wird Il-6 eine günstige Rolle beim septischen Schock zugeschrieben, da Il-6 in Form einer negativen Feedback-Kontrolle die LPS-induzierte TNF Produktion hemmt (Libert et al. in "Tumor Necrosis Factor: Molecular and Cellular Biology and Clinical Relevance", ed. W. Fiers, Karger, Basel, 1993, Seite 126-131).
- 30

- 35 Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß sich TNF-Antagonisten besonders erfolgreich als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen einsetzen lassen, die durch erhöhte Interleukin-6 Serumspiegel gekennzeichnet sind.

- 40 Die Behandlung von Sepsis mit TNF-Antagonisten ist gemäß dieser Erfindung besonders erfolgreich, beispielsweise gemessen an einer deutlichen Reduzierung der Sterblichkeit, wenn solche Sepsispatienten behandelt werden, die bei Beginn der Behandlung Il-6
- 45 Werte von 500 pg/ml und mehr aufweisen. Besonders profitieren Patienten von der erfindungsgemäßen Behandlung, die Il-6 Serumwerte von größer 1000 pg/ml besitzen.

3

Unter erhöhten Il-6 Serumspiegeln sind solche Werte zu verstehen, die gegenüber physiologischen Serumspiegeln bei gesunden Probanden mindestens zehnfach erhöht sind.

- 5 Es wurden Serumkonzentrationen von Il-6 bei Sepsispatienten beobachtet, die bis zu 20000 fach über den Werten von gesunden Probanden lagen.

- Die "normalen" Il-6 Serumwerte liegen üblicherweise unterhalb der
10 Nachweisgrenze, was je nach verwendetem Testsystem leicht variieren kann. Sie liegen jedoch höchstens bei 20 pg/ml.

- Die Serumkonzentrationen an Il-6 lassen sich mit üblichen Nachweisverfahren wie RIA oder ELISA bestimmen. Ein gut geeignetes
15 Nachweissystem ist beispielsweise das "IL-6-EASIA" der Fa. Medgenix.

- Die Konzentration an Il-6 kann auch über einen Aktivitätstest, bei dem beispielsweise C-reaktives Protein getestet wird,
20 bestimmt werden.

- Als TNF-Antagonisten geeignet sind anti-TNF-Antikörper, TNF-Rezeptoren und lösliche Fragmente davon, TNF-Bindeproteine oder solche TNF-Derivate, die noch TNF-Rezeptorbindung besitzen, aber
25 keine TNF-Aktivität mehr aufweisen. Solche TNF-Antagonisten sind dadurch gekennzeichnet, daß sie bereits gebildetes TNF abfangen und nicht an den TNF-Rezeptor gelangen lassen oder daß sie mit TNF um den Rezeptor konkurrieren.

- 30 Geeignet für die erfindungsgemäße Verwendung sind aber auch TNF-Antagonisten, die die Bildung oder Freisetzung von TNF verhindern. Solche Substanzen inhibieren beispielsweise die Genexpression von TNF oder die Freisetzung von TNF aus Vorläuferformen.

- 35 Solche TNF-antagonistischen Aktivitäten sind beispielsweise von Xanthinderivaten, Glucocorticoiden, Prostaglandin E₂, Thalidomid, Interleukin-4, Interleukin-10, Granulozyten Stimulating Factor (G-CSF), Cyclosporin, α -Antitrypsin beschrieben. Daher sind auch solche Verbindungen als TNF-Antagonisten geeignet.

- 40 Besonders bevorzugt für die erfindungsgemäße Verwendung sind anti-TNF-Antikörper.

- Die zur erfindungsgemäßen Verwendung geeigneten anti-TNF-Antikörper sind bekannt (EP 260 610, EP 351 789, EP 218 868). Es
45 können sowohl polyklonale als auch monoklonale Antikörper verwendet werden. Weiterhin sind auch TNF-bindende Antikörper-

4

fragmente wie Fab- oder F(ab')₂-Fragmente oder single-chain-Fv-Fragmente geeignet.

- 5 Ferner sind auch humanisierte oder humane anti-TNF-Antikörper oder deren TNF-bindende Fragmente gut geeignet, da diese Moleküle in menschlichen Patienten keine anti-Maus-Antigenizität verursachen sollten.

- 10 Es können auch Gemische von verschiedenen anti-TNF-Antikörpern oder von anti-TNF-Antikörpern und TNF-Rezeptor-Fragmenten als Wirkstoff verwendet werden.

- 15 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die anti-TNF-Antikörper enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

- 20 Die Formulierung der anti-TNF-Antikörper geschieht in für biotechnisch hergestellte Wirkstoffe üblicher Weise, in der Regel als Flüssigformulierung oder Lyophilisat (siehe z.B. Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Bd. 2, 5. Auflage, 1991, S. 720, ISBN 3-540-52459-2). Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit
25 dem oder mit den Trägerstoffen.

- Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die für die erfindungsgemäße Verwendung geeigneten Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,1 bis etwa 1000, vorzugsweise 0,1 bis 10
30 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, ggf. in Form mehrerer Einzelgaben oder als Dauerinfusion und ggf. über eine Therapiedauer von mehreren Tagen hinweg zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Die Applikation kann als intravenöse Kurzinfusion der Einzelgaben oder als kontinuierliche Langzeitinfusion der
35 Tagesdosis über 24 Stunden erfolgen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen und zwar in Abhängigkeit von Alter und Größe des zu behandelnden Patienten sowie der Art und
40 der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. Die Erfindung ist in dem folgenden Beispiel weiter veranschaulicht.

Beispiel

Behandlung von Sepsispatienten mit einem murinen anti-TNF-Antikörperfragment (F(ab')₂).

5

In einer multizentrischen klinischen Studie wurden insgesamt 122 Patienten mit schwerer Sepsis mit anti-TNF-Antikörperfragment in verschiedenen Dosierungen bzw. mit Placebo behandelt.

- 10 Die vier untersuchten Therapieverfahren unterschieden sich lediglich in der Höhe der Einzeldosis des anti-TNF-Antikörperfragments voneinander. Diese war entweder 0,1 mg/kg Körpergewicht, 0,3 mg/kg Körpergewicht oder 1,0 mg/kg Körpergewicht. Die Patienten der vierten Gruppe erhielten zum Vergleich eine
- 15 "Scheinthherapie" (Placebo). Dabei wurden die Patienten nach einem Zufallsprinzip einem der vier beschriebenen Therapieregime mit anti-TNF-Antikörperfragment zugeordnet. Die beschriebene Therapie, die zusätzlich zur Standardtherapie bei septischen Patienten gegeben wurde, wurde nach Diagnosestellung (= Erfüllung der Ein-
- 20 schlußkriterien der Studie) insgesamt neunmal (9 x) im Abstand von jeweils 8 Stunden (also über drei Tage hinweg) als Kurzinfusion appliziert. Insgesamt wurden 122 Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon 34 Patienten der 0,1 mg/kg-Dosisgruppe, 30 Patienten der 0,3 mg/kg-Dosisgruppe, 29 Patienten der 1,0 mg/
- 25 kg-Dosisgruppe und 29 Patienten der Placebogruppe zugeordnet wurden.

Von den 122 Patienten konnte bei 119 Patienten Il-6 Serumkonzentrationen vor Therapiebeginn gemessen werden. Bei 36 wurden

- 30 Il-6 Serumspiegel > 1000 pg/ml gemessen, bei 83 Patienten Serumspiegel < 1000 pg/ml.

Fig. 1A zeigt die Sterblichkeit im Kollektiv Il-6 > 1000 pg/ml bei den verschiedenen Behandlungsgruppen (Placebo, 0,1 ; 0,3 und

35 1,0 mg Antikörper pro kg Körpergewicht).

Fig. 1B zeigt die Sterblichkeit im Kollektiv Il-6 < 1000 pg/ml bei den verschiedenen Behandlungsgruppen (Placebo, 0,1 ; 0,3 und 1,0 mg Antikörper pro kg Körpergewicht).

40

Bei den Patienten mit Il-6 > 1000 pg/ml wurde durch die Behandlung mit anti-TNF-Antikörperfragment eine dosisabhängige Reduzierung der Sterblichkeit von 80,0% (=Placebogruppe) auf 36,4% (1,0 mg/kg Antikörper) erreicht (Fig. 1A).

45

6

Bei den Patienten mit Il-6 < 1000 pg/ml wurde durch die Behandlung mit anti-TNF-Antikörperfragment die Sterblichkeit nicht verringert sondern im Gegenteil noch geringfügig erhöht (30,4% in der Placebogruppe gegenüber 38,9% in der Gruppe mit 1,0 mg/kg

5 Antikörper) - (Fig. 1B).

Das Ergebnis dieser klinischen Studie belegt deutlich, daß die Behandlung von schwerer Sepsis mit anti-TNF-Antikörpern nur dann erfolgreich verläuft, wenn solche Sepsispatienten behandelt wer-

10 den, die einen Il-6 Serumspiegel von >1000 pg/ml besitzen; die Behandlung von Patienten mit Il-6 Serumspiegel von <1000 pg/ml ist ohne Erfolg und manchmal sogar kontraindiziert.

15

20

25

30

35

40

45

Patentansprüche

1. Verwendung von TNF-Antagonisten zur Herstellung von Arznei-
5 mitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die durch erhöhte Interleukin-6 Serumspiegel gekennzeichnet sind.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die
Erkrankung eine Sepsis ist.
- 10 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die TNF-Antagonisten monoklonale anti-TNF-Antikörper sind.

15

20

25

30

35

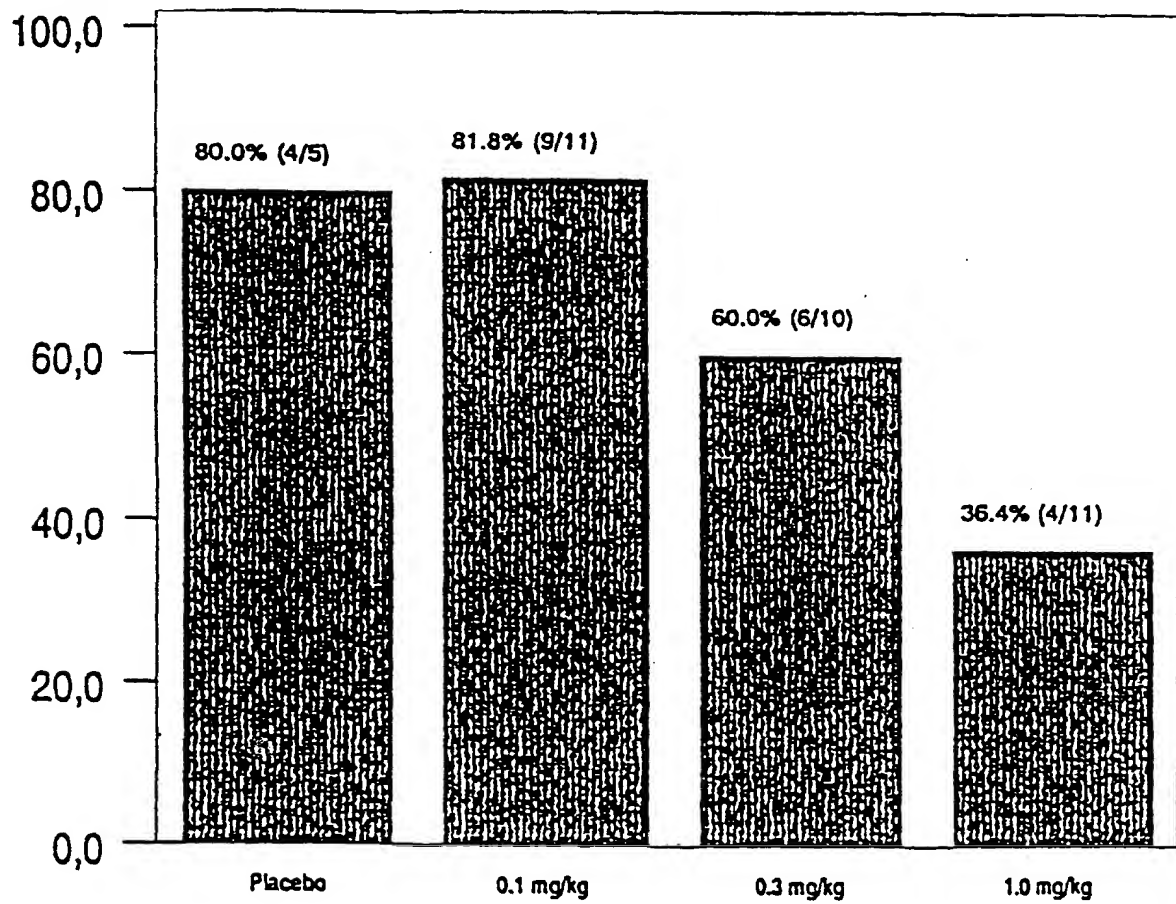
40

45

1/2

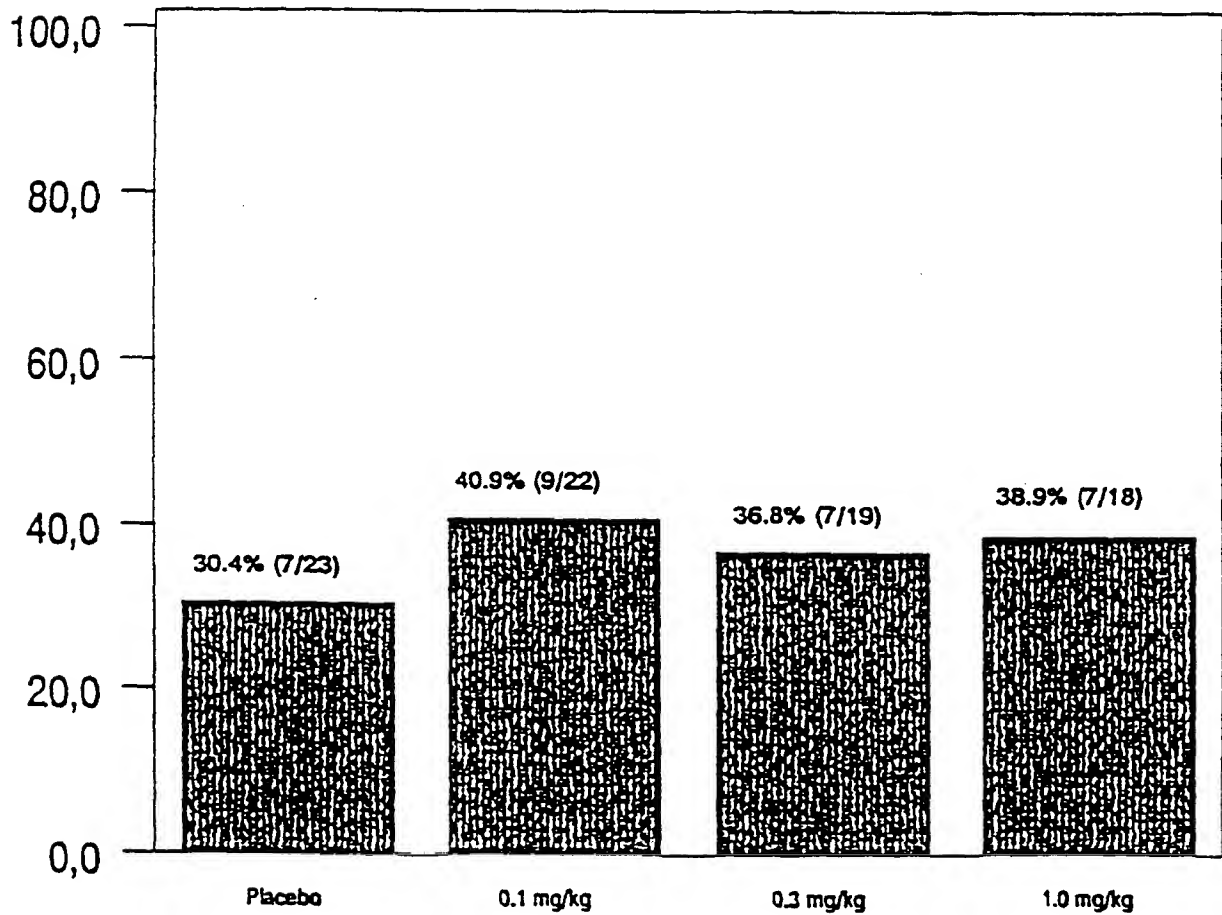
Fig. 1A

Interleukin - 6 Spiegel > 1000 pg/ml

Sterb-
lichkeit
(%)

2/2

Fig. 1B

Interleukin - 6 Spiegel \leq 1000 pg/mlSterb-
lichkeit
(%)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 95/00291

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K39/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEST, vol. 101, no. 3, March 1992 CHICAGO, IL, VSA, pages 810-815, J-L. VINCENT ET AL. 'Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients.' see abstract see table 2 --- -/--	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 April 1995

Date of mailing of the international search report

19.05.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Nooij, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/00291

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BLOOD, vol. 83,no. 2, 15 January 1994 NEW YORK, NY, VSA, pages 446-451, T. VAN DER POLL ET AL. 'Differential effects of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibodies on systemic inflammatory responses in experimental endotoxemia in chimpanzees.' see abstract see figure 1 ---	1-3
X	CRITICAL CARE MEDICINE, vol. 21,no. 3, March 1993 ANAHEIM, CA, VSA, pages 318-327, C. FISHER ET AL. 'Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis.' see page 319, right column, line 1 - line 16 see page 322, left column, line 1 - line 11 see figures 3,4 ---	1-3
X	CIRCULATORY SHOCK, vol. 38,no. 2, October 1992 NEW YORK, NY, VSA, pages 75-84, T. EMERSON ET AL. 'Efficacy of monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha in an endotoxemic baboon model.' see page 79, left column, line 1 - line 19 see page 81, left column, line 5 - right column, line 27 see figure 5 ---	1-3
X	THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 170,no. 5, 1 November 1989 NEW YORK, NY, VSA, pages 1627-1633, Y. FONG ET AL. 'Antibodies to cachectin/tumor necrosis factor reduce interleukin 1beta and interleukin 6 appearance during lethal bacteremia.' see the whole document ---	1-3
A	EP,A,0 260 610 (BASF AG) 23 March 1988 cited in the application see example 6 see claims --- -/--	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int./na. Application No

PCT/EP 95/00291

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 351 789 (CHIRON CORPORATION) 24 January 1990 cited in the application see examples see claims ---	1-3
A	WO,A,92 16553 (NEW YORK UNIVERSITY & CENTOCOR INC.) 1 October 1992 see page 13, line 33 - line 37 see page 34, line 3 - line 20 see page 59, line 3 - line 15 see page 71, line 24 - line 33 see table 1 ---	1-3
P,X	CLINICAL RESEARCH, vol. 42,no. 2, April 1994 THOROFARE, NJ, VSA, page 299a A. CHOW ET AL. 'Effect of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor (TNF mAb) on TNFalpha, IL-1beta and IL-6 levels in patients with sepsis syndrome.' siehe Zusammenfassung mitte-links ---	1-3
P,X	JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH, vol. 57,no. 5, November 1994 NEW YORK, NY, VSA, pages 625-631, P. MULLEN ET AL. 'Monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha attenuates plasma interleukin-6 levels in porcine gram-negative sepsis.' see the whole document -----	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/EP 95/00291

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-260610	23-03-88	DE-A- 3631229	24-03-88
		DE-D- 3787241	07-10-93
		ES-T- 2058083	01-11-94
		FI-B- 91421	15-03-94
		JP-A- 63157977	30-06-88
		US-A- 5231024	27-07-93
EP-A-351789	24-01-90	AU-B- 626572	06-08-92
		AU-A- 3970389	19-02-90
		IL-A- 90990	21-10-94
		JP-T- 3501330	28-03-91
		WO-A- 9000902	08-02-90
WO-A-9216553	01-10-92	AU-A- 1764992	21-10-92
		EP-A- 0610201	17-08-94
		JP-T- 6506120	14-07-94

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A51K39/395

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEST, Bd. 101, Nr. 3, März 1992 CHICAGO, IL, VSA, Seiten 810-815, J-L. VINCENT ET AL. 'Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients.' siehe Zusammenfassung siehe Tabelle 2 --- -/--	1-3



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. April 1995

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19.05.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Nooij, F

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BLOOD, Bd. 83,Nr. 2, 15.Januar 1994 NEW YORK, NY, VSA, Seiten 446-451, T. VAN DER POLL ET AL. 'Differential effects of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibodies on systemic inflammatory responses in experimental endotoxemia in chimpanzees.' siehe Zusammenfassung siehe Abbildung 1 ---	1-3
X	CRITICAL CARE MEDICINE, Bd. 21,Nr. 3, März 1993 ANAHEIM, CA, VSA, Seiten 318-327, C. FISHER ET AL. 'Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis.' siehe Seite 319, rechte Spalte, Zeile 1 - Zeile 16 siehe Seite 322, linke Spalte, Zeile 1 - Zeile 11 siehe Abbildungen 3,4 ---	1-3
X	CIRCULATORY SHOCK, Bd. 38,Nr. 2, Oktober 1992 NEW YORK, NY, VSA, Seiten 75-84, T. EMERSON ET AL. 'Efficacy of monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha in an endotoxemic baboon model.' siehe Seite 79, linke Spalte, Zeile 1 - Zeile 19 siehe Seite 81, linke Spalte, Zeile 5 - rechte Spalte, Zeile 27 siehe Abbildung 5 ---	1-3
X	THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, Bd. 170,Nr. 5, 1.November 1989 NEW YORK, NY, VSA, Seiten 1627-1633, Y. FONG ET AL. 'Antibodies to cachectin/tumor necrosis factor reduce interleukin 1beta and interleukin 6 appearance during lethal bacteremia.' siehe das ganze Dokument ---	1-3
A	EP,A,0 260 610 (BASF AG) 23.März 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Beispiel 6 siehe Ansprüche --- -/--	1-3

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 351 789 (CHIRON CORPORATION) 24.Januar 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Beispiele siehe Ansprüche ---	1-3
A	WO,A,92 16553 (NEW YORK UNIVERSITY & CENTOCOR INC.) 1.Oktober 1992 siehe Seite 13, Zeile 33 - Zeile 37 siehe Seite 34, Zeile 3 - Zeile 20 siehe Seite 59, Zeile 3 - Zeile 15 siehe Seite 71, Zeile 24 - Zeile 33 siehe Tabelle 1 ---	1-3
P,X	CLINICAL RESEARCH, Bd. 42,Nr. 2, April 1994 THOROFARE, NJ, VSA, Seite 299a A. CHOW ET AL. 'Effect of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor (TNF mAb) on TNFalpha, IL-1beta and IL-6 levels in patients with sepsis syndrome.' siehe Zusammenfassung mitte-links ---	1-3
P,X	JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH, Bd. 57,Nr. 5, November 1994 NEW YORK, NY, VSA, Seiten 625-631, P. MULLEN ET AL. 'Monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha attenuates plasma interleukin-6 levels in porcine gram-negative sepsis.' siehe das ganze Dokument -----	1-3

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Inventar. des Aktenzeichens
PCT/EP 95/00291

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-260610	23-03-88	DE-A- 3631229	24-03-88
		DE-D- 3787241	07-10-93
		ES-T- 2058083	01-11-94
		FI-B- 91421	15-03-94
		JP-A- 63157977	30-06-88
		US-A- 5231024	27-07-93
EP-A-351789	24-01-90	AU-B- 626572	06-08-92
		AU-A- 3970389	19-02-90
		IL-A- 90990	21-10-94
		JP-T- 3501330	28-03-91
		WO-A- 9000902	08-02-90
WO-A-9216553	01-10-92	AU-A- 1764992	21-10-92
		EP-A- 0610201	17-08-94
		JP-T- 6506120	14-07-94

